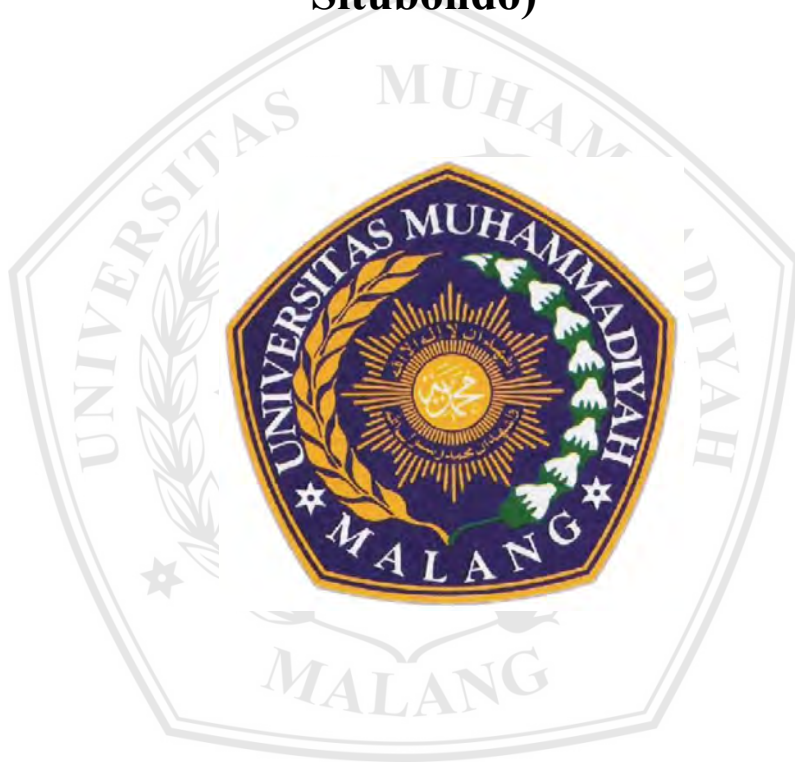


SKRIPSI

IMANDA GITA ROMADHIAN

STUDI PENGGUNAAN STATIN PADA PASIEN STROKE ISKEMIK

**(Penelitian Dilakukan di RSUD Dr Abdoer Rahem
Situbondo)**



**PROGRAM STUDI FARMASI
FAKULTAS ILMU KESEHATAN
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH MALANG
2018**

Lembar Pengesahan

**STUDI PENGGUNAAN STATIN PADA PASIEN
STROKE ISKEMIK
(Penelitian Dilakukan di RSUD Dr Abdoer Rahem
Situbondo)**

SKRIPSI

**Dibuat untuk memenuhi syarat mencapai gelar Sarjana
Farmasi pada Program Studi Farmasi Fakultas Ilmu
Kesehatan**

Universitas Muhammadiyah Malang

2018

Oleh :

IMANDA GITA ROMADHIAN


NIM : 201410410311120

Disetujui Oleh :

Pembimbing I,

Pembimbing II,


Drs. Didik Hasmono, MS., Apt
NIP.195809111986011001


Dra. Lilik Yusetyani., Apt., Sp. FRS
NIP.UMM 114.0704.0450

Lembar Pengujian

**STUDI PENGGUNAAN STATIN PADA PASIEN
STROKE ISKEMIK
(Penelitian Dilakukan di RSUD Dr Abdoer Rahem
Situbondo)**

SKRIPSI

**Dibuat untuk memenuhi syarat mencapai gelar Sarjana
Farmasi pada Program Studi Farmasi Fakultas Ilmu
Kesehatan**

Universitas Muhammadiyah Malang

2018

Oleh :

IMANDA GITA ROMADHIAN

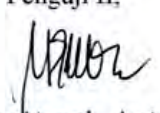
NIM : 201410410311120

Disetujui Oleh :


Penguji I,


Drs. Didik Hasmono, MS., Apt
NIP.195809111986011001

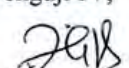
Penguji II,


Dra. Lilik Yusetyani., Apt., Sp. FRS
NIP.UMM 114.0704.0450

Penguji III,


Hidajah Rachmawati, S.Si., Apt., Sp.FRS
NIP. UMM 114.0609.0449

Penguji IV,


Ika Ratna Hidayati, S. Farm., M. Sc., Apt
NIP.UMM 112.0907.0480

KATA PENGANTAR

Assalamualaikum Wr. Wb.

Puji syukur kehadiran ALLAH SWT atas karunia rahmat dan hidayah-NYA, penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul STUDI PENGGUNAAN STATIN PADA PASIEN STROKE ISKEMIK penelitian dilakukan di RSUD Dr Abdoer Rahem Situbondo.

Skripsi ini diajukan oleh penulis untuk memenuhi syarat mencapai gelar sarjana farmasi pada Program Studi Farmasi Fakultas Ilmu Kesehatan Universitas Muhammadiyah Malang. Oleh adanya keterbatasan ilmu dan pengetahuan maka penulis membutuhkan dukungan serta peran dari pihak lain dalam penyelesaian skripsi ini. Dengan demikian, pada kesempatan tersebut penulis dengan segala ketulusan hati ingin menyampaikan terimakasih kepada :

1. ALLAH SWT yang telah melimpahkan rahmat dan hidayah-NYA sehingga penulis tergerak hatinya dan mampu untuk segera menyelesaikan tugas skripsi ini dengan maksimal.
2. Bapak Faqih Ruhyanudin, S.Kep., Ns., M.Kep., Sp.KMB selaku Dekan Fakultas Ilmu Kesehatan yang telah memberikan kesempatan bagi penulis untuk menuntut ilmu di Universitas Muhammadiyah Malang.
3. Direktur RSUD Dr Abdoer Rahem Situbondo beserta jajaran yang telah mengizinkan dan memberi kesempatan kepada penulis untuk melakukan penelitian di RSUD Dr Abdoer Rahem Situbondo.
4. Bapak Drs. Didik Hasmono, MS., Apt. selaku pembimbing I yang telah meluangkan waktu untuk mengarahkan, mendidik, serta memotivasi penulis dalam penulisan tugas skripsi tersebut.
5. Ibu Dra. Lilik Yusetyani, Apt., Sp.FRS selaku pembimbing II yang telah meluangkan waktunya untuk selalu membimbing penulis dalam memperbaiki tulisan dan karya skripsi tersebut.
6. Ibu Hidajah Rachmawati, S.Si., Apt., Sp.FRS selaku penguji I dan Ibu Ika Rata Hidayati, S.Farm., M. Sc., Apt selaku penguji II yang telah memberikan kritik dan saran yang membangun motivasi penulis

dalam memperbaiki tulisannya serta pertanyaan-pertanyaan yang membuka wawasan penulis lebih dalam.

7. Seluruh Staf dan Pegawai RMK RSUD Dr Abdoer Rahem Situbondo telah banyak membantu penulis dalam proses pemilihan dan penyalinan data.
8. Seluruh Dosen Farmasi Universitas Muhammadiyah Malang yang telah banyak membantu dan mendukung penulis dalam penyelesaian tugas-tugas kuliah, telah bersedia mengajarkan ilmu yang bermanfaat bagi penulis dan mendidik penulis menjadi pribadi calon apoteker yang bertanggungjawab.
9. Seluruh Staf Tata Usaha Program Studi Farmasi dan Staf Tata Usaha Fakultas Ilmu Kesehatan Universitas Muhammadiyah Malang yang telah banyak membantu dalam proses administrasi penulis.
10. Ucapan rasa terimakasih dan syukur terungkap dengan penuh rasa hormat untuk kedua orang tua penulis Bapak H. Drs. Imam Suhaidi, M. Si. Dan Ibu Dra. Titik Puspa yang senantiasa memanjatkan doa dan menghantarkan semangatnya dengan cara apapun agar penulis mampu menyelesaikan tugas skripsi tersebut.
11. Untuk adik-adik tercinta Adinda Noor Syafitri dan Ananda Tri Chandra Sya'bana yang selalu menjadi motivasi dan semangat dalam mengerjakan tugas skripsi tersebut.
12. Untuk teman-teman seperantauan Arum, Aida, Fardhiyanti, Diana, Lely, Gita, Rotul, Ity, Hana terimakasih sudah banyak menemani dalam petualangan ditanah rantau.
13. Untuk teman-teman farmasi 2014 yang belum disebutkan namanya, penulis sampaikan mohon maaf dan terimakasih atas waktu dan dukungannya selama ini.
14. Semua pihak yang belum dapat disebutkan namanya, penulis mohon maaf sebesar-besarnya dan terimakasih banyak atas bantuan yang diberikan karena keberhasilan penyusunan skripsi ini tidak lepas dari dukungan dan doa yang kalian berikan. Terimakasih

Semoga ALLAH SWT melimpahkan rahmat dan anugerah-NYA atas segala bantuan, dukungan, dan bimbingan yang telah diberikan kepada penulis dalam penyusunan naskah skripsi ini. Untuk itu penulis mengharapkan kritik dan saran yang membangun dari pembaca. Terakhir yang dapat disampaikan, penulis berharap semoga skripsi ini dapat bermanfaat pada khususnya bagi penulis dan bagi pembaca pada umumnya.

Wassalamualaikum Wr. Wb

Malang, 9 Mei 2018

Penyusun

Imanda Gita Romadhian



RINGKASAN

STUDI PENGGUNAAN STATIN PADA STROKE ISKEMIK (Penelitian Dilakukan Di RSUD Dr Abdoer Rahem Situbondo)

Stroke merupakan istilah yang digunakan untuk menggambarkan kejadian mendadak pada fokal defisit neurologis yang berlangsung dalam 24 jam dan terjadi akibat gangguan dari pembuluh darah. Stroke terbagi menjadi stroke iskemik atau stroke hemoragik (Wells *et al.*, 2012). Berkaitan dengan *time window* pada serangan stroke akut adalah 6 jam setelah terjadi serangan (AHA, 2015).

Tujuan pengobatan stroke akut adalah (a) untuk mengurangi cedera dan penurunan angka kematian neurologis dan jangka panjang kecacatan yang sedang berlangsung, (b) mencegah komplikasi sekunder untuk imobilitas dan disfungsi neurologis, dan (c) mencegah kekambuhan stroke. Pencegahan primer stroke ditinjau tempat lain. Pendekatan awal untuk pasien dengan stroke akut dianggap adalah untuk memastikan bahwa pasien didukung dari sudut pandang pernapasan dan jantung, dan dengan cepat menentukan apakah lesi adalah iskemik atau hemoragik, berdasarkan CT scan. Pasien stroke iskemik menyajikan terjadi beberapa jam setelah timbulnya gejala mereka harus dievaluasi untuk terapi reperfusi (Dipiro *et al.*, 2011).

Penggunaan statin untuk menurunkan konsentrasi kolesterol LDL (*low-density lipoprotein*) dan dapat mengurangi resiko penyakit kardiovaskuler, TIA dan stroke sekunder dengan menstabilkan plak aterosklerosis. Statin telah terbukti mengurangi resiko stroke hingga 30% pada pasien dengan penyakit arteri koroner dan peningkatan plasma lipid. Mengobati pasien stroke iskemik, tanpa riwayat kolesterol, dengan terapi statin intensitas tinggi untuk mencapai pengurangan minimal 50% pada LDL untuk pencegahan stroke sekunder (Morte *et al.*, 2011).

Tujuan penelitian ini untuk mengetahui pola penggunaan obat statin pada pasien stroke iskemik di RSUD dr Abdoer Rahem Situbondo. Pengkajian dilakukan untuk mempelajari jenis obat, regimen dosis, rute dan interval waktu pemberian yang dikaitkan dengan data klinik, laboratorium, dan tujuan terapi.

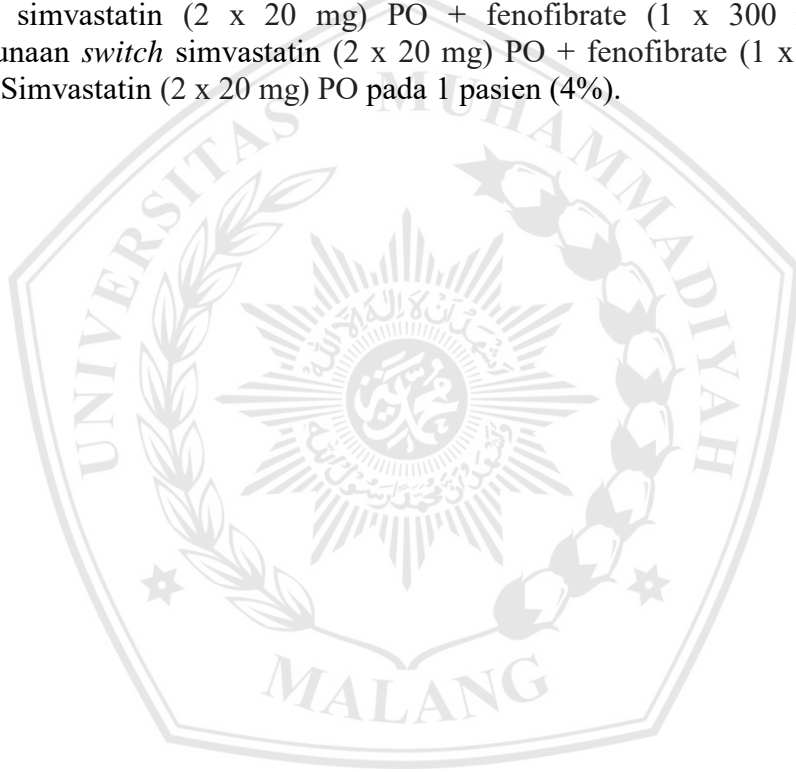
Kerangka konseptual pada penelitian yaitu dengan melakukan rekapitulasi rekam medik kesehatan (RMK) pasien stroke iskemik. Pada prinsipnya stroke iskemik terjadi karena adanya sumbatan yang cukup besar menyebabkan daerah iskemia yang luas sehingga mekanisme kolateral dan kompensasi tak dapat mengatasinya. Dalam keadaan ini timbul defisit neurologi yang berlanjut (Stoll dkk, 2008). Penanganan terapi farmakologi dapat diberikan beberapa jenis obat antitrombotik, neuroprotektan, antiplatelet, antidislipidemia, antihipertensi atau antikoagulan.

Jenis penelitian ini adalah penelitian yang bersifat deskriptif observasional dan retrospektif. Penelitian ini didasarkan pada Rekam Medik Kesehatan (RMK) pasien stroke iskemik yang didapat dan diolah dari Instalasi Rawat Inap RSUD Dr Abdoer Rahem Situbondo periode Juli –

Desember tahun 2017. Diperoleh data sampel yang memenuhi keiteria inklusi sebanyak 21 pasien.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa pasien stroke banyak terjadi pada perempuan (68%) lebih banyak dibandingkan dengan laki-laki (32%). Usia tingkat kejadian paling tinggi 41 – 60 tahun (62%). Faktor resiko yang sering terjadi adalah hipertensi (62,5%), diabetes melitus (12,5%), jantung (12,5%), dislipidemia (12,5%), stroke (12,5%). Lama perawatan pasien 4 – 10 hari (85%).

Golongan statin yang digunakan adalah hanya simvastatin sebanyak 21 pasien. Regimen jenis, dosis, dan rute yang diberikan adalah penggunaan tunggal simvastatin dengan jumlah 19 pasien (83%), penggunaan simvastatin kombinasi dua pada 3 pasien (13%). Penggunaan tunggal yang paling banyak digunakan pada 10 pasien (53%) adalah simvastatin (2 x 20 mg) PO. Penggunaan kombinasi yang paling banyak digunakan pada dua pasien (67%) adalah simvastatin (2 x 20 mg) PO + fenofibrate (1 x 300 mg) PO. Penggunaan *switch* simvastatin (2 x 20 mg) PO + fenofibrate (1 x 300 mg) PO ke Simvastatin (2 x 20 mg) PO pada 1 pasien (4%).



DAFTAR ISI

Lembar Pengesahan.....	i
Lembar Pengujian.....	ii
KATA PENGANTAR.....	iii
RINGKASAN	vi
ABSTRAK	viii
DAFTAR ISI.....	x
DAFTAR TABEL.....	xiv
DAFTAR GAMBAR.....	xv
DAFTAR LAMPIRAN	xvi
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	4
1.3 Tujuan Penelitian.....	4
1.3.1 Tujuan Umum.....	4
1.3.2 Tujuan Khusus.....	4
1.4 Manfaat Penelitian.....	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	5
2.1 Definisi Stroke.....	5
2.2 Epidemiologi	5
2.3 Etiologi dan Klasifikasi	6
2.3.1 Stroke Hemoragik.....	7
2.3.2 Stroke Iskemik.....	7
2.4 Faktor Resiko.....	7
2.4.1 Faktor resiko yang tidak dapat diubah.....	8
2.4.1.1 Faktor Usia	8
2.4.1.2 Faktor Jenis Kelamin.....	8
2.4.1.3 Faktor Keturunan	9
2.4.1.4 Faktor Ras/Etnik.....	9
2.4.2 Faktor resiko yang dapat diubah.....	9
2.4.2.1 Hipertensi	9

2.4.2.2 Diabetes Melitus.....	10
2.4.2.3 Merokok	11
2.5 Stroke iskemik	21
2.5.1 Definisi	12
2.5.2 Klasifikasi	12
2.5.3 Patofisiologi.....	12
2.5.4 Penatalaksanaan Terapi	18
2.6 Terapi khusus stroke iskemik	20
2.6.1 Terapi Alteplase.....	21
2.6.2 Terapi Neuroprotektan.....	22
2.6.3 Terapi Antidislipidemia.....	22
2.6.3.1 Golongan Statin	22
2.6.3.2 Golongan Fibrat	24
2.6.3.3 Golongan Resin Penukar Ion	24
2.6.3.4 Golongan Ezetimib	25
2.6.3.5 Golongan Asam Nikotinat	26
2.6.4 Antiplatelet	26
2.6.5 Antihipertensi	27
2.6.6 Antikoagulan	28
2.7 Tinjauan Statin.....	28
2.7.1 Golongan Statin	29
2.7.1.1 Simvastatin	29
2.7.1.2 Atorvastatin	30
2.7.1.3 Lovastatin	32
2.7.1.4 Fluvastatin	33
2.7.1.5 Pravastatin	33
2.7.1.6 Rosuvastatin	34
2.7.2 Tinjauan Terapi Golongan Statin Pada Stroke Iskemik	35
2.7.2.1 Farmakologi Obat Golongan Statin.....	35
2.7.2.2 Mekanisme Kerja Obat Golongan Statin.....	36
2.7.2.3 Indikasi Obat Golongan Statin	36
2.7.2.4 Efek Samping Obat Golongan Statin	37

2.7.2.5 Dosis Obat Golongan Statin	37
2.7.2.6 Farmakokinetik Obat Golongan Statin	37
BAB III KERANGKA KONSEPTUAL.....	39
3.1 Kerangka Konseptual.....	39
3.2 Kerangka Oprasional	40
BAB IV METODE PENELITIAN	41
4.1 Rancangan Penelitian.....	41
4.2 Populasi dan Sampel.....	41
4.3 Instrumen Penelitian	41
4.4 Tempat Dan Waktu Penelitian.....	42
4.5 Definisi Oprasional.....	42
4.6 Metode Pengumpulan Data	42
4.7 Analisis Data.....	43
BAB V HASIL PENELITIAN	44
5.1 Data Demografi Pasien Stroke Iskemik	45
5.1.1 Jenis Kelamin Pasien Stroke Iskemik	45
5.1.2 Usia Pasien Stroke Iskemik.....	45
5.1.3 Status Pasien Stroke Iskemik	46
5.2 Faktor Resiko Terdiagnosis Stroke Iskemik	46
5.3 Diagnosis Penyerta Pasien Stroke Iskemik	46
5.4 Penggunaan Simvastatin pada Pasien Stroke Iskemik	47
5.4.1 Pola Terapi Simvastatin pada Pasien Stroke Iskemik	47
5.4.2 Pola Penggunaan Terapi Tunggal pada Pasien Stroke Iskemik ..	47
5.4.3 Pola Penggunaan Terapi Kombinasi Dua pada Pasien Stroke Iskemik	48
5.4.4 Pola Perpindahan (<i>Switching</i>) Terapi Simvastatin pada Pasien Stroke Iskemik	48
5.5 Lama Terapi Simvastatin pada Pasien Stroke Iskemik	49
5.6 Terapi Selain Simvastatin pada Pasien Stroke Iskemik	49
5.7 Lama Pasien Stroke Iskemik Masuk Rumah Sakit (MRS)	51
5.8 Kondisi Pasien Stroke Iskemik Keluar Rumah Sakit (KRS)	51
BAB VI PEMBAHASAN.....	53

BAB VII KESIMPULAN SARAN.....	68
7.1 Kesimpulan	68
7.2 Saran.....	68
DAFTAR PUSTAKA.....	69

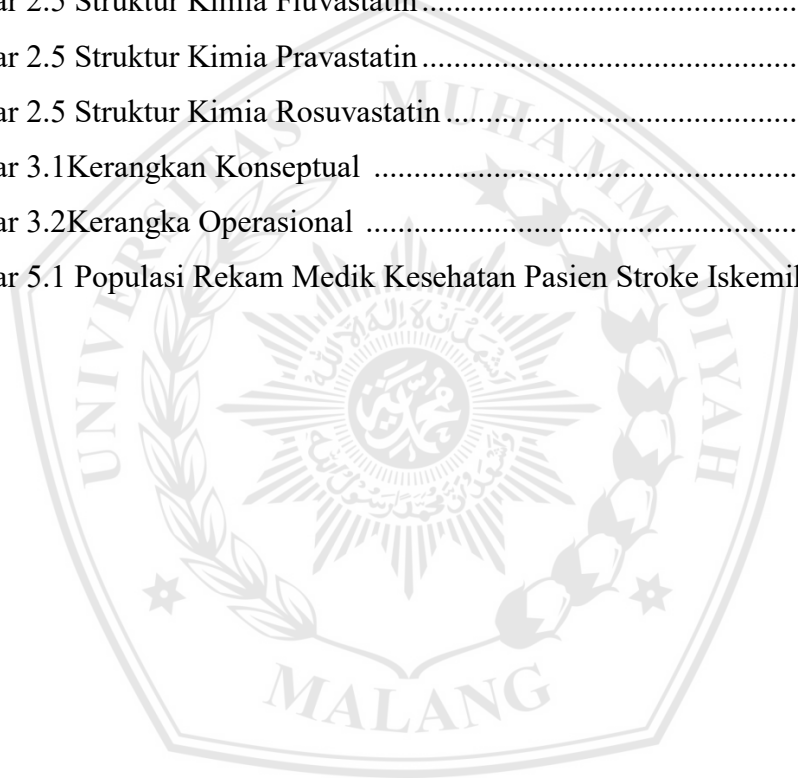


DAFTAR TABEL

Tabel II.1 Rekomendasi Farmakoterapi Stroke Iskemik	19
Tabel V.1 Jenis Kelamin Pasien Stroke Iskemik	45
Tabel V.2 Usia Pasien Stroke Iskemik.....	45
Tabel V.3 Status Pasien Stroke Iskemik	46
Tabel V.4 Faktor Resiko Stroke Iskemik.....	46
Tabel V.5 Diagnosis Penyerta Pasien Stroke Iskemik	47
Tabel V.6 Pola Simvastatin.....	47
Tabel V.7 Pola Penggunaan Terapi Tunggal pada Pasien Stroke Iskemik.....	48
Tabel V.8 Pola Penggunaan Terapi Kombinasi Dua pada Pasien Stroke Iskemik	48
Tabel V.9 Pola Perpindahan (<i>Switching</i>) Terapi Simvastatin Pada Pasien Stroke Iskemik.....	49
Tabel V.10 Lama Penggunaan Simvastatin Pada Pasien Stroke Iskemik.....	49
Tabel V.11 Terapi Selain Simvastatin Pada Pasien Stroke Iskemik.....	50
Tabel V.12 Lama Pasien Stroke Iskemik Masuk Rumah Sakit (MRS)	51
Tabel V.13 Kondisi Pasien Stroke Iskemik Keluar Rumah Sakit (KRS)	52

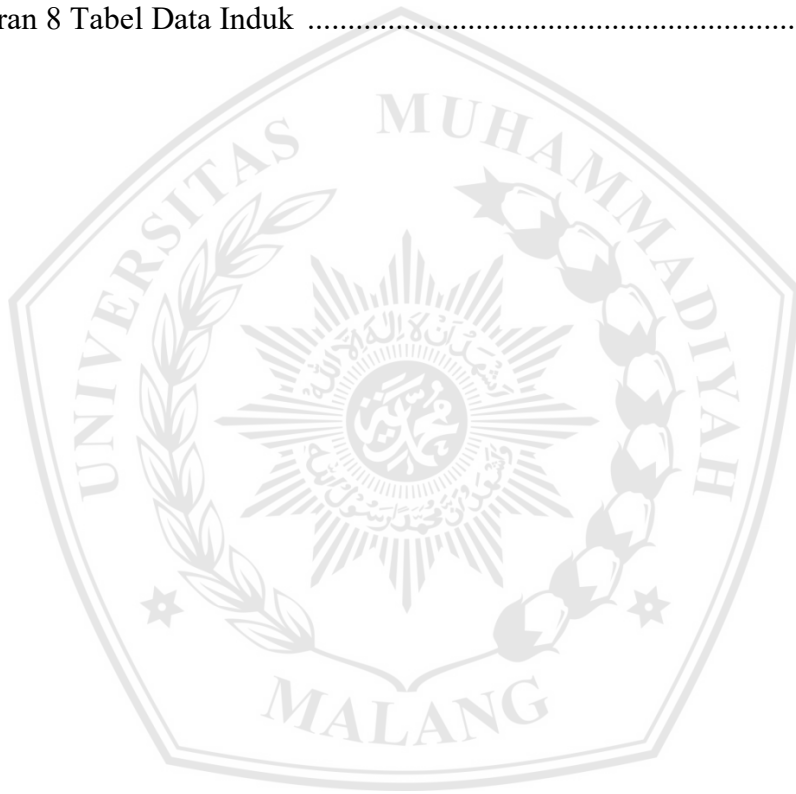
DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Skema Representasi Mekanisme Kematian Sel	14
Gambar 2.2 Mekanisme Pembentukan Plak	16
Gambar 2.3 Patofisiologi Stroke Iskemik	17
Gambar 2.4 Mekanisme Kerja Statin	23
Gambar 2.5 Struktur Kimia Simvastatin	29
Gambar 2.5 Struktur Kimia Atorvastatin	31
Gambar 2.5 Struktur Kimia Lovastatin	32
Gambar 2.5 Struktur Kimia Fluvastatin	33
Gambar 2.5 Struktur Kimia Pravastatin	34
Gambar 2.5 Struktur Kimia Rosuvastatin	35
Gambar 3.1 Kerangka Konseptual	39
Gambar 3.2 Kerangka Operasional	40
Gambar 5.1 Populasi Rekam Medik Kesehatan Pasien Stroke Iskemik	44



DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1 Daftar Riwayat Hidup	75
Lampiran 2 Surat Pernyataan	76
Lampiran 3 Surat Tugas	77
Lampiran 4 Etical Clirence	78
Lampiran 5 Perizinan Rumah Sakit	79
Lampiran 6 Daftar Nilai Normal Data Lab dan Data Klinik	81
Lampiran 7 Lembar Pengumpul Data Pasien	84
Lampiran 8 Tabel Data Induk	189



DAFTAR PUSTAKA

- Adviye Ergul, MD, PhD., Aisha, Kelly-Cobbs., Mah, Abdalla, Pharm.D., and Susan C. Fagan, Pharm.D. 2013. **Cerebrovascular Complications of Diabetes: Focus on Stroke**. Endocr Metab Immune Disord Drug Targets. Vol 12 No 2: 148–158
- Ardelt, A. A. 2009. **Acute Ischemic Stroke**. In: Harrigan M. R & Deveikis J. P. ed. Handbook of Cerebrovascular Disease & Neurointerventional Technique. New York: Humana Press, 571- 605.
- Arifianto, Aji Seto., Sarosa, Moechammad., Setyawati, Onny. 2014. **Klasifikasi Stroke Berdasarkan Kelainan Patologis dengan Learning Vector Quantization**. Universitas Brawijaya Malang. *Jurnal EECCIS Vol.8 , No.2*,
- Bahrudin, M. 2013. **Neurologi Klinis**. Malang : UMM Press, pp. 239 – 302.
- Beatrice, A. Golomb., 2010. **Statin Adverse Effects: A Review of the Literature and Evidence for a Mitochondrial Mechanism**. Department of Medicine, University of California, San Diego, USA. *Am J Cardiovasc Drugs*. Author manuscript; available in PMC 2010 April 6. 8(6): 373–418.
- Broderick, J., Sander, C., Edward, F., Daniel, H., Carlos, K., Derk, K., et al. 2007. **Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage in adults**. J of American Heart Association. (1): 2005-17.
- Canestaro, W.J., Austin, M.A., Thummel, K.E. 2014. **Genetic factors affecting statin concentrations and subsequent myopathy: a HuGENet systematic review**. Genetics in medicine: official journal of the American College of Medical Genetics. 16(11):810-819.
- Cefalu, W.T. 2006. **Cardiovascular Disease in Type 2 Diabetes: From Research to Clinical Practice**. www.medscape.org (Online). Diakses tanggal 25 Desember 2017.
- Debra, Dorotea., Nur, P. Ayumuyas., Budi, Suprapti., Sony Wibisono. 2013. **The Comparison Of Simvastatin And Atorvastatin Efficacy In Lowering Lipid Profile And Apolipoprotein-B Of Diabetic Dyslipidemia Patient**. Department of Clinical Pharmacy, Faculty of Pharmacy, Airlangga University. Surabaya. Folia Medica Indonesiana Vol. 49 No. 3 July

- Della-Morte, D., Moussa, I., Elkind, M.S., Sacco, R.L., Rundek, T. 2011. The short-term effect of atorvastatin on carotid plaque morphology assessed by computer-assisted gray-scale densitometry: a pilot study. **Neurological research**. 2011;33(9):991-994. Diener, H.C., and Weimar, C., 2009. Update of Secondary Stroke Prevention. **Nephrol Dial Transplant**. Pp. 1 – 7.
- Erwinanto, Santoso .A., Nugroho, E. P., Perdana, T., Rurus, S., Sodiqur, R., Sutomo, K. 2013. **Pedoman Tata Laksana Dislipidemia Ed 1**. Perhimpunan Dokter Spesialis Kardiovaskular Indonesia 2013 (PERKI). <http://jki.or.id>. Diakses tanggal 24 November 2017
- Fajar, E.A. Adesta. 2010. **Effect Of Simvastatin On Short Term Memory In Hyperlipidemic Wistar Rats**. Fakultas Kedokteran Universitas Diponogoro. Semarang
- Feigin, V.L., Krishnamurthi, R.V., Parmar, P., Norrving, B., Mensah, G.A., Bennett, D.A., et al; GBD 2013 Writing Group; GBD. 2013. **Stroke Panel Experts Group**. Update on the Global Burden of Ischemic and Hemorrhagic Stroke in 1990-2013: the GBD 2013 study. **Neuroepidemiology** 2015;45:161-176
- Franconi, F., Campesi, I., Occhioni, S., Tonolo, G. 2012. **Sex-gender differences in diabetes vascular complications and treatment**. **Endocr Metab Immune Disord Drug Targets**. Vol 12 No 2:179–196.
- Ghahremanfard, F., Asghari, N., Ghorbani, R., Samaei, A., Ghomi, H., Tamadon, M., 2013. The relationship between mean platelet volume and severity of acute ischemic brain stroke. **Neuroscience**. Vol. 18 no. 2. 147 – 151.
- Gilroy, J., 2000.**Basic Neurology 3rd ed**. New York : McGraw-Hill.
- Gillum, LA., Mamidipudi, SK., Johnston, SC. 2000. **Ischemic stroke risk with oral contraceptives: a meta-analysis**. **JAMA**. Vol 284 No 1:72–78.
- Glen Y.C.R. Kabhi., Rizal Tumewah., Mick A. H. N. Kembuan. 2015. **Gambaran Faktor Resiko Pada Penderita Stroke Iskemik Yang Dirawat Inap Neurologi RSUP Prof. Dr. R. D. Kandou Manado Periode Juli 2012 – Juni 2013**. **Journal e-Clinic (e-CI)**, Vol 3; 1
- Gnocchi, D., Pedrelli, M., Hurt-Camejo, E., Parini, P. 2015. **Lipids around the Clock: Focus on Circadian Rhythms and Lipid Metabolism**. Graham A, ed. **Biology**. 2015;4(1):104-132.

- Gülsen, KOCAMAN., Hümeýra, DÜRÜYEN., Abdulkadir, KOÇER. 2015. **Recurrent Ischemic Stroke Characteristics and Assessment of Sufficiency of Secondary Stroke Prevention.** Department of Neurology, Bezmialem Vakif University Faculty of Medicine, Istanbul, Turkey. Arch Neuropsychiatr 52: 139-44
- Hauser S.L., 2013. **Horrison's Neurology In Clinical Medicine**, Ed. 3. McGrawHill Education, Pp 256-293.
- Hinkle, J.L., Guanci, M.M. 2007. **Acute Ischemic Stroke Review.** J Neurosci Nurs. 39 (5): 285-293, 310
- Huang, Ya-Ping., Li-Sheng, Chen., Ming-Fang, Yen., Ching-Yuan, Fann., Yueh-Hsia, Chiu., Shin-Liang, Pan. 2013. **Parkinson's Disease Is Related to an Increased Risk of Ischemic Stroke—A Population-Based Propensity ScoreMatched Follow-Up Study.** Department of Physical Medicine and Rehabilitation, National Taiwan University Hospital. Vol 8:I 9
- Jan, S. 2005. **Trombosis of Cerebral Vein and Sinuses.** N Engl J Med. 352 : 1791 -8
- Jian-Guang Yu, Rui-Rui Zhou, & Guo-Jun Cai. 2011. From Hypertension to Stroke: **Mechanisms and Potential Prevention** Strategies. CNS Neuroclences & Therapeutik. Department of Pharmacology, Second Military Medical University. Vol 17
- KEMENKES RI, 2014. **Pusat Data dan Informasi, Situasi Kesehatan Jantung.** Jakarta Selatan : Kementerian Kesehatan RI. <http://www.depkes.go.id/>. Diakses tanggal 15 November 2017
- KEMENKES RI, 2017. **Pemerintah Upayakan Pengurangan Perokok Pemula.** Jakarta Selatan :Kementerian Kesehatan RI. <http://www.depkes.go.id/>. Diakses tanggal 26 April 2018
- Libby, J. 2008. **Harrison's Principles of Internal Medicine 17th edition (eds) dalam A.S Fauci (et al).** New York: Mc Graw-Hill
- Maas, MB., Safdieh, JE. 2009. **Ischemic Stroke: Pathophysiology and Principles of Localization.** Neurology Board Review Manual. Neurology. 13(1): 2-16
- Masanori, Hijioka., Masatoshi, Inden., Daijiro, Yanagisawa., Yoshihisa, Kitamura. 2017. **DJ-1/PARK7: A New Therapeutic Target for**

Neurodegenerative Disorders. Shiga University of Medical Science. Vol 40. No 5

Magdalena, B., Marzena, D., Hanna, W., Ewa Krzyżagórska. **Homocysteine as a non-classical risk factor for atherosclerosis in relation to pharmacotherapy of type 2 diabetes mellitus.** Vol. 64, No 4

Mi, T., Sun, S., Zang, G., Carora, Y., Du, Y., Gou, S., Cao, M., Zhu, Q., Wang, Y., Sun, Q., Wang, X., and Qu, C., 2016. Relationship between dyslipidemia and carotid plaques in a high-stroke-risk population in Shandong Province, China. **Brain and Behavior.** Vol. 6 no. 6

Misbach, J., Lamsudin, R., Allah, A., Basyiruddin, A., Suroto, Harris, S., Nurimaba, N., Islam, S., Bustami, M., Rasyid, A. 2011. **Guideline Stroke Tahun 2011.** Pokdi Stroke Perhimpunan Dokter Spesialis Saraf Indonesia (PERDOSSI).

Mozaffarian, D., Benjamin, E.J., Go, A.S., et al. 2015. **Executive summary: heart disease and stroke statistics – 2015 update:** a report from the American Heart Association. *Circulation (AHA).* Vol 131 No 4:434–441.

Parnet, S., Tiffany, J.G., Richard, M.G. 2004. **Hemorrhagic stroke.** *J of American Medical Association.* 15(292):1916

Powers, W.J., Derdeyn, C.P., Biller, J., Coffey, C.S., Hoh, B.L., Jauch, E.C., Johnston, K.C., Johnston, S.C., Khalessi, A.A., Kidwell, C.S., Meschia, J.F., Ovbiagele, B., Yavagal DR; American Heart Association Stroke Council. 2015. **2015 American Heart Association/American Stroke Association Focused Update of the 2013 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke Regarding Endovascular Treatment:** A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* **46:**3020–3035

Pricyllia, Tumeleng., Theresia, Runtuwene., Mieke, Kembuan. 2015. **Sebaran Kebiasaan Merokok Pada Pasien Stroke Iskemik Yang Di Rawat Inap Di Bagian Neurologi Rsu Prof. Dr. R. D. Kandou Manado** [skripsi]. Fakultas Kedokteran universitas Sam Ratulangi Manado. *Jurnal E-Clinic (Ecl), Volume 3, Nomor 1*

Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS) Indonesia. 2013. **Kementerian Kesehatan Republik Indonesia.** <http://labdata.litbang.depkes.go.id>. Diakses tanggal 21 Desember 2017

- Ropper A.H., Samuels M.A., Klein J.P., 2014. **Adams and Victor's Principles of Neurology, Ed 10th**. New York :McGraw Hill Education. pp. 778.
- Ryan, KA., Cole, JW., Saslow, K., et al. 2014. **Prevention opportunities for oral contraceptive-associated ischemic stroke**. Stroke. Vol 45 No 3:893–895.
- Stoll, G., Kleinschnitz, C., Nieswandt, B. 2008. **Molecular Mechanisms of Thrombus Formation in Ischemic Stroke: Novel Insights and Targets for Treatment**. The American Society of Hematology. Blood. 112(9): 3555-3562
- Stringer JL. 2008. **Obat-obat penurun lipid konsep dasar farmakologi: panduan untuk mahasiswa. 3rd edition**. Jakarta: EGC; Pg. 119.
- Trent, M.W., John, T., Sung, C.T., Christopher, G.S., Sthepen, M.T. 2011. **Pathophysiology, treatment, animal and cellular models of human ischemic stroke**. Molecular Neurodegeneration. 6:11
- Vuster, F. 2007. **Cecil Medicine 23rd edition** (eds) dalam L Goldmann (et al). Philladelphia: Saunders Elsevier
- Waller, D.G., Sampson, A.P., Renwick, A.G., Hillier, K. 2014. **Lipid disorders dalam medical pharmacology and therapeutics. 4 edition**. UK: Elsevier; Pg. 3729, 3808.
- Waller, Derek G. 2011. **Brithis National Fulmonary Ed 61**. Royal Pharmaceutical Society, UK.
- Wells, B.G., Dipiro, J.T., Schwinghammer, T.L., Dipiro, C.V., 2009. **Pharmacotherapy Handbook, Ed. 9th**. New York : The McGraw-Hill Companies, Inc
- Wijaya, A. Kristianto. 2013. **Patofisiologi stroke non – hemoragik akibat trombus**. SMF Ilmu Penyakit Saraf Fakultas Kedokteran universitas Udayana/Rumah Sakit Umum Pusat Sanglah Denpasar
- Winfried Marz, Franz-Werner Dippel, Karlheinz Theobald, Katherine Gorcyca, Serban R. Iorga, David Ansell. 2017. **Utilization of lipid-modifying therapy and low-density lipoprotein cholesterol goal attainment in patients at high and very-high cardiovascular risk: Real-world evidence from Germany**. Medical Clinic V (Nephrology, Hypertensiology, Rheumatology, Endocrinology, Diabetology), Medical Faculty Mannheim, University of Heidelberg, Heidelberg, Germany. Atherosclerosis 268 (2018) 99e107

- World Health Organization. 2006. **Prevention of Diabetes Melitus**, Technical Report Series. www.emro.who.int/dsaf/dsa664.pdf. Diakses tanggal 25 Desember 2017
- World Health Organization. 2014. **World Health Statistics 2014**. Geneva: World Health Organization. www.emro.who.int/dsaf/dsa664.pdf. Diakses tanggal 10 April 2018
- World Health Organization. 2015. **Diabetes Fact Sheet**. Media Centre, editor. Geneva: World Health Organization. www.emro.who.int/dsaf/dsa664.pdf. Diakses tanggal 10 April 2018
- Yulia, Ovina., Idra,t Riowastu., Yuwono. 2013. **Hubungan Pola Makan, Olahraga dan Merokok Terhadap Prevalensi Penyakit Stroke Non Hemoragik** [skripsi]. Jambi: Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan-Universitas Jambi
- Yun-Hua Yue, Xu-dong Bai, Hui-jun Zhang, You-mei Li, Liang Hu, Ling-yun Liu, Jie-ping Mao, Xiao-ying Yang, Na-mu Dila. 2016. **Gene Polymorphisms Affect the Effectiveness of Atorvastatin in Treating Ischemic Stroke Patients**. Department of Neurology, Yangpu Hospital Tongji University School of Medicine, Shanghai, China. Cell Physiol Biochem 2016;39:630-638